

### 脂質異常症のトピックス

三越厚生事業団顧問

中村 治雄

(聞き手 齊藤郁夫)

**齊藤** きょうは、脂質異常症の最新情報シリーズの最初として、脂質異常症のトピックス、最近の話題ということで、中村先生にお話しいただきます。

今回、ガイドラインが改訂されましたが、まず検査についてお話しください。

**中村** これはガイドラインにも新しく載った指標ですけれども、non-HDLコレステロール、これは総コレステロールからHDLコレステロールを引いた値を指しております、これが動脈硬化疾患予測のよい指標になるのではないかとということが加えられてまいりました。

といいますのは、今までLDLのコレステロールが主犯として、これを減らすように、あるいはその前にこれを測るようにといわれていましたが、測定法のキットがばらばらでございまして、標準化がなかなかできなくて、キットによって同じサンプルを測ってもかなり違うということがわかってきたのと、主犯のLDLを測るのはいいのですが、

共犯のリポ蛋白があるのではないかと。それは、VLDLとかIDLとかといったものにあるコレステロールで共犯者として重要ではないかということがいわれてきたからでございます。

事実、これは4年ほど前に欧米でいわれ始めていたのですけれども、日本人ではよくわからない状況でありましたが、私どもがプラバスタチンを使った一次予防試験でこれを見ますと、確かにLDLコレステロールを指標とするよりは、non-HDLコレステロールを指標にしたほうが的確にわかる。しかも、食事をしてきたあとでもこの指標は正しく使えるということがわかってきたものですから、ガイドラインにも載ってきて、これがこれから一般化されようとしているという段階です。

**齊藤** 実際に実地医家の先生が使おうと思った場合には、総コレステロールとHDLコレステロールを検査して、それを引けばよいと。

**中村** そうです。

**齊藤** ということは、ある意味、極

めて簡単ということですね。

**中村** そうです。しかも、現在のところ、総コレステロールもHDLコレステロールも極めて正確にわかりますので、正確性、特異性でいってもかなり見劣りはしないのではないかとということで、アメリカではかなり使われ始め、日本人でもこの値が170mg/dlを超えると虚血性の心臓病のリスクが高いということが考えられております。

**齊藤** non-HDLの話題が出ましたけれども、今回、いわゆるリスク区分等も行われていますけれども、その場合にもまだLDLが中心ですか。

**中村** 一応主犯格はどうしてもないがしろにはできない。ただ、やはり共犯者も加えたほうがいいのではないかとということです。

**齊藤** そうすると、その両方を見ながら考えていくということが今後の方向性なのでしょうか。

**中村** いずれはnon-HDLコレステロールだけで十分ではないかと考えられています。

**齊藤** 現在は過渡期としてそういう状況が起きていると。

**中村** はい。

**齊藤** 食事は、朝食べたあとの採血でも大丈夫ということですか。

**中村** そうです。コレステロール測定ですから、かなり正確に測れます。

**齊藤** 食事で中性脂肪値が動くので、その場合にLDLコレステロールを計算

で出すのも若干問題がある場合がありますね。その点も大丈夫ということですね。

**中村** そうです。

**齊藤** これがまた病態と関連があるということなのでしょう。

**中村** 比較的關係はするのですけれども、今一番問題になっているのは、HDLの低い人から虚血性の心臓病が出てくるということがわかってきている半面、それを改善させる方法がないという状態でございます。したがって、その薬あるいは方法がわかり、HDLを上げていったときに、例えばHDLのコレステロールが90mg/dlを超えとか、100mg/dlを超えとかいう人たちは大丈夫なのか、問題はないのか。逆に、そういう病態に対する疑問があるわけです。現状では、HDLのコレステロールが120mg/dlを超えていても虚血性の心臓病を起こす人は確かにいるので、この辺の病態をこれから広く検討していかなければいけないのではないかと。

特に日本人では、コレステロールエステル転送蛋白、つまりHDLのコレステロールをほかのリポ蛋白に手渡すという酵素の活性が極めて低い。そのためにHDLのコレステロールが高いという人たちが比較的日本海の沿岸で見つかっておりまして、こういう人たちの病態あるいは予後、こういったものも検討しなければいけないだろうと現在考えられております。

**齊藤** 一般的にはHDLが低いのは悪い。

**中村** そうです。HDLコレステロールが低い人を改善させる薬は、ファイザーをはじめ、メルクとか、日本ではJTなどが開発してきたのですが、ファイザーが開発したトルセトラピブという薬で第3相までいったのですが、副作用が多いということで、これは電解質異常、アルドステロンが高くなるということが原因なのですが、開発をやめてしまった。それから、JTがロッシュと組んで開発してきたCETPの阻害薬、これは副作用というよりは、むしろ効果が弱いということで開発を中止してしまいました。

現在残っているのは、メルクが開発しているアナセトラピブという薬が進行中です。もう一つ、イーライリリーが研究しているものも開発されつつありますが、この辺はまだよくわかっていません。メルクの薬はHDLを100%ぐらいまで上げるというものが出来まして、この薬が治療にはかなり役に立つのではないかとということが考えられておりますが、実際に本当に心臓病が減るのかというのは、現在、リビール（REVEAL）試験というもので行われている途中です。

**齊藤** HDLをターゲットとした治療ということですが、従来の治療についての新しい見方はいかがでしょうか。

**中村** LDLコレステロールを上げるという働きとしてジェネティックにわかっていたのは、受容体の働きが悪い、受容体の障害があるという場合と、アポ蛋白Bに障害があるというのは今までわかってきたのですが、ここ数年前からわかってきたのは、PCSK9（PROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN 9）という酵素、これがヒトの体にはあるのだということがわかってきました。これはプロプロテインコンバルターゼサブティリシン／ケキシシン9という厄介な名前の酵素なのですが、これがある人は、これがLDL受容体を食べてしまう。破壊してしまう。そのためにLDLの分解が進まないということがわかってきて、これを阻害する物質が探されています。

現在のところ、抗体を使ってこのPCSK9という酵素の働きを抑え、実際に一部の家族性高コレステロール血症などにも効果が出ているということがわかってきておりますので、こういった方向へこれから治療も一部向かっていくのではないかとことが考えられております。

**齊藤** 従来のスタチンとは別な観点でそういったものが使われていくということでしょうか。

**中村** はい。

**齊藤** そのほか、スタチンの使い方等で考え方は何か変わりがありますか。

**中村** ただ、外国人と日本人とでは、

目標値といいたいでしょうか、どこまで下げた方がいいのかについては若干の違いがあるとは言えるようで、日本人は食生活上、あるいは遺伝子の影響もあるかと思いますが、比較的軽い低下でいいのではないかと考えられ

ております。

**齊藤** 日本独自の考え方が必要だということでしょうか。

**中村** そうですね。

**齊藤** どうもありがとうございます。